动物肌内脂肪沉积相关候选基因

王怡平　徐晨晨　罗海玲*

（动物营养学国家重点实验室，中国农业大学动物科技学院，北京 100193）

摘　要：肌内脂肪（intramuscular fat,IMF）含量是评价肉品质的重要因素，对风味、嫩度、纹理等肉类感官品质起着重要作用，而 IMF 的沉积主要受脂肪摄取、合成、分解 3 条代谢途径的调控。本文综述了影响 IMF 沉积的相关候选基因，初步揭示了影响脂肪代谢的机理，旨在为今后调控 IMF 沉积的相关研究提供理论依据。

关键词：肌内脂肪；脂肪代谢；候选基因

中图分类号：S852.2

肌内脂肪（intramuscular fat,IMF）含量及其脂肪酸组成在肉品质中有着重要作用，影响肉的感官特性（风味、多汁性和嫩度）和营养价值[1]。IMF 对肉类感官品质的积极作用在猪肉[2]、羊肉[3]和牛肉[4]中已得到证实，在亚洲和北美洲，许多发达国家也将可见脂肪形成的大理石纹视为评价牛肉质量的标准。IMF 的含量不仅取决于前体脂肪细胞转化成成熟的 IMF 细胞的数量，还取决于 IMF 细胞内脂滴和肌细胞内脂滴的沉积[1]。脂滴的沉积是脂肪合成代谢超过其分解代谢的结果，而 IMF 的沉积能力受到脂肪酸的转运、脂肪合成代谢和分解代谢 3 个方面的调控。IMF 的形成受到相关基因在时间和空间特异性表达的调控，环境和营养等因素主要也是通过调节基因表达来调控脂肪的沉积，这些基因包括调控脂肪酸摄取、脂肪酸合成、脂质分解的相关基因。研究表明，调控脂肪酸转运的主要是脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein,FABP)和脂肪酸易位酶（fatty acid translocase,FAT 或 CD36）；调控脂肪酸合成的有 6-磷酸葡萄糖脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase,G6PDH)、二酰基甘油酰基转移酶 1（diacylglycerol acyltransferase 1,DGAT1）、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FAS)、乙酰 CoA 羧化酶（acetyl CoA carboxylase,ACC）、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶（stearoyl-coenzyme A desaturase,SCD）等基因，与脂质分解相关的基因主要是激素敏感脂酶(hormone-sensitive triglayceride lipase,HSL)、脂蛋白酯酶(lipoprteinlipase,LPL）等。本文总结了国内外的相关研究，将对以上候选基因进行简要的概述。

收稿日期：2016-10-13

基金项目：国家肉羊产业技术体系（CARS-39）

作者简介：王怡平（1994-），女，江苏镇江人，硕士研究生，从事反刍动物营养研究。E-mail: 15623829968@163.com

*通信作者:罗海玲，教授，博士生导师，E-mail： luohailing@cau.edu.cn

1 脂肪摄取过程的候选基因

IMF 主要存在于肌膜中，包括肌束膜、肌外膜和肌内膜，主要由甘油三酯和磷脂构成[5]，因此调节脂肪酸进入 IMF 细胞对合成 IMF 提供必要的底物是十分重要的。目前研究证明，*FABP* 和 *CD*36 这 2 个候选基因在脂肪摄取过程中起着重要的作用。

1.1 *FABP*

作为脂质结合蛋白超家族成员的 FABP 具有组织特异性。目前为止，已发现 9 种不同的 FABP，所有 FABP 家族成员的主要作用是调控脂肪酸的摄取和胞内运输[6]。大量研究指出，*FABP* 基因不仅影响 IMF 的沉积，同时也影响脂肪酸组成。He 等[7]团队首先完成了鸭肝型脂肪酸结合蛋白(*L-FABP*)基因的克隆和测序，然后检测了 231 只鸭 *L-FABP* 基因外显子区域的 DNA 多态性，以寻找 IMF 可能的遗传标记，发现 L-FABP 促进了鸭胸肉中 IMF 和脂肪酸 C16:0、C18:3 的沉积。Kurian 等[8]研究发现，L-FABP 对软脂酸盐、油酸盐及花生四烯酸盐的亲和力最高。由此我们推测，细胞膜上的 L-FABP 蛋白与 C16:0、C18:3 脂肪酸结合能力最强，促进其转运至胞内。Lee[9]通过对伯克希尔猪心型脂肪酸结合蛋白（*H-FABP*）基因多态性与 IMF 含量、脂肪酸组成关系的研究发现，HH 和 aa 基因型能显著提高 IMF 含量。Cho 等[10]指出 *H-FABP* 基因多态性在育种计划中可作为 IMF 含量和胴体背膘厚的遗传标记，而对脂肪酸组成的影响，HH 和 Hh 基因型均有较高的饱和脂肪酸含量，但任何 *H-FABP* 基因的限制性片段长度多态性基因型都无法改变 n-6 和 n-3 多不饱和脂肪酸的比例。已有研究证明，FABP 对饱和脂肪酸积聚的促进作用，主要是因为其与脂肪酸的结合亲和力因脂肪酸类型不同而不同，与饱和脂肪酸的亲和力大于多不饱和脂肪酸[8]。近年来研究表明，*FABP* 基因也与反刍动物 IMF 的沉积密切相关。Hocquette 等[11]通过研究青年夏洛来公牛脂肪型脂肪酸结合蛋白（*A-FABP*）基因表达量和 IMF 含量的关系证明，*A-FABP* 基因表达量是反映 IMF 沉积能力的良好指标。Guo 等[12]研究发现，羊的 *CIDEA*、甲状腺激素反应基因（*THRSP*）、乙酰辅酶 A 合成酶 1（*ACSM*1）、二酰基甘油酰基转移酶 2（diacylglycerol acyltransferase 2,*DGAT*2）和 *H-FABP* 基因是在所有与 IMF 沉积相关基因中排名最高的候选基因。

现有结果已经表明，对于 *FABP* 基因与 IMF 含量关系的研究目前已经涵盖到各类动物，而 FABP 作为转运脂肪酸的载体对 IMF 形成起到的积极作用，可能是由于其促进了血浆脂肪酸跨膜转运到甘油三酯或磷脂的合成位点。

1.2 *CD*36

CD36是一种跨膜糖蛋白，这种受体可以与氧化低密度脂蛋白和长链脂肪酸等多个配体相互作用，与脂质代谢密切相关。但CD36对IMF沉积的影响研究较少，主要集中在牛上，且不同月龄的牛，*CD*36基因的表达量也有所差异。Yang等[13]发现，AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)可以通过调节CD36的分布来调节IMF的合成，主要是5-氨基-4-甲酰胺咪唑核糖核苷酸（AICAR）激活了AMPK，增加了CD36的质膜转运，从而减少细胞表面*CD*36基因的表达量，最终导致IMF含量的减少。Jeong等[14]发现，阉牛背最长肌的IMF含量与*CD*36的基因表达量呈现强正相关关系。但Dalrymple等[15]通过对皮埃蒙特×赫里福德牛和和牛×赫里福德杂交牛的研究发现，3~30月龄时IMF中*CD*36基因的表达量变化甚微，而在25~30月龄时其表达量增加了2倍。作者推测，这种差异的出现很可能是由不同品种或者不同的杂交组合引起的。

2 脂肪合成过程的候选基因

IMF的合成途径涉及到脂肪酸链的合成、延长或者去饱和，甘油三酯的合成等步骤，这其中包括促进还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）生成的G6PDH、ACC、FAS、DGAT1、SCD对IMF沉积的调控。

2.1 *G6PDH*

G6PDH主要负责催化6-磷酸葡萄糖脱氢形成6-磷酸葡糖酸，整个反应有利于NADPH的生成，而后者用于脂肪酸等还原性物质的合成反应。Bonnet等[16]认为，在肉牛中G6PDH的活性与IMF组织沉积和大理石纹形成密切相关。此外，有些研究报道，IMF沉积是通过改变G6PDH的活性来进行的。Yang等[17]研究发现，饲粮中添加烟酸促使阉牛背最长肌IMF沉积增加，这可能是因为用于脂肪酸从头合成的NADPH合成酶如G6PDH和异柠檬酸脱氢酶(ICDH)的活性增高。而Zhao等[18]研究报道，黄豆苷元导致杂交阉牛的IMF沉积，但是G6PDH活性并未变化；Choi等[19]的试验中也得出类似的结论。G6PDH活性与IMF沉积的关系目前存在争议，因此，G6PDH活性与IMF沉积的关系还有待于进一步研究。

2.2 *ACC*和*FAS*

ACC负责催化乙酰辅酶A生成丙二酰辅酶A，它有ACCα和ACCβ 2种形式，ACCα主要存在于大多数脂肪组织中，ACCβ分布在心脏、肌肉组织中[20]。而FAS是合成动物内

源性脂肪酸的关键酶，主要分布于高脂肪代谢和对激素敏感的组织中，催化乙酰辅酶 A 和丙二酸单酰辅酶 A 用以长链脂肪酸的合成。De Jager 等[21]研究发现阉牛 *ACC* 和 *FAS* 的基因表达量与 IMF 含量呈正相关；Ward 等[22]在安格斯牛上也发现，IMF 含量与催化饱和脂肪酸合成的酶（*ACCα* 和 *FAS*）基因表达量呈正相关。以上研究只是提出了基因与 IMF 含量的一个相关性，未来可以研究影响 IMF 的各个候选基因进行对比以找到影响 IMF 含量的一个或几个主效基因。此外，不同部位的 *FAS* 基因的表达量也存在差异。Cui 等[23]研究发现，北京油鸡和 爱拔益加肉鸡肌肉中 *FAS* 基因表达量与肝脏脂肪含量高度正相关，但与胸肌和腿肌的 IMF 含量并未有显著相关，这表明在家禽身上，*FAS* 主要在肝脏的脂肪沉积上发挥效应而不是胸部和腿部。

2.3 *DGAT*1

DAGT1 是催化二酰甘油合成三酰甘油的限速酶，在将甘油三酯储存于脂肪细胞中发挥了重要作用。近年来，大量关于 *DGAT*1 基因的研究是从其不同基因型对 IMF 的影响展开。Anton 等[24]在匈牙利的安格斯牛的研究中发现，与其他基因型相比，公牛的 *DGAT*1 AA/AA 基因型具有更高的 IMF 含量。Wu 等[25]研究发现，*DGAT*1-(10433 和 10434) GC/GC 以及 *SCD*1-878 CC 和 *SCD*1-762 TT 基因型是牛肉 IMF 含量更高的主要原因，可以成为 IMF 特征的遗传标记，同时还推测拥有 *DGAT*1-GC/GC 基因型的纯合子牛具更高的 IMF 含量，但这一推断需要在更多的纯合子牛上加以验证。Li 等[26]通过使猪的 *DGAT*1 基因在骨骼肌的过度表达，增加了肌肉内甘油三酯的含量和总细胞表面覆盖的脂滴的百分比，由此得出上调骨骼肌的 *DGAT*1 表达量可以增加 IMF 含量的结论，这一基因很可能进一步用于培育具有较高 IMF 含量和更高肉品质的转基因猪。

2.4 *SCD*

SCD 是一种定位于内质网的跨膜蛋白，是催化饱和脂肪酸第 9 位碳链形成 n-9 单不饱和脂肪酸的关键酶。对于 *SCD* 基因的研究，主要集中在反刍动物上。Avilés 等[27]研究发现，西班牙羊单核苷酸多态性（SNP）分型中 *SCD*3-231 的 AA 基因型与 IMF 中高含量的 C16:1 脂肪酸有关，*SCD* 基因不同的 SNP 分型与 IMF 中 C16:1 脂肪酸的含量的相关性在猪[28]和牛[29]中也有体现，这主要与 *SCD* 基因对第 9 位碳链的去饱和作用有关。Wu 等[25]发现，*SCD*1-878 CC 和 *SCD*1-762 TT 基因型与中国西门塔尔牛的高 IMF 含量有关，并提出 *SCD*1 基因的 SNP

可作为中国南方和北方牛的遗传标记。因此，*SCD* 基因不仅影响了 IMF 含量，也对影响 IMF 的脂肪酸组成发挥重要作用。

3 脂肪分解过程的候选基因

IMF 分解过程涉及到 IMF 细胞中脂肪的动员以及脂蛋白中甘油三酯的水解，这其中主要包括 *HSL* 和 *LPL* 2 种基因对脂肪分解的调控。

3.1 *HSL*

HSL 主要由脂肪组织分泌，直接作用于脂肪，是脂肪分解的限速酶。任善茂等[30]研究发现，苏姜猪肌肉品质与 *HSL* 基因多态性高度相关，与其他基因型相比，AA 型个体 IMF 含量更高，证明 A 等位基因有利于改善苏姜猪肌肉品质，并认为 *HSL* 基因可以成为苏姜猪肌肉品质和胴体性状的候选基因。但是对于不同品种的羊，其 *HSL* 基因表达量不尽相同。Qiao 等[31]研究发现，哈萨克羊 *HSL* 基因表达量与 IMF 含量呈负相关，但新疆细毛羊 *HSL* 基因表达量和 IMF 含量无显著的相关关系；Xu 等[32]通过研究滩羊和陕北细毛羊不同部位的 *PPARγ*、*FAS* 和 *HSL* 的基因表达量发现，以上三者均与脂肪沉积相关，特别是对于 IMF 沉积的调控方面。由此推测，HSL 在肌肉中主要负责动员脂肪分解成游离脂肪酸和甘油，一方面为 IMF 细胞提供游离脂肪酸这一合成甘油三酯的底物，另一方面 HSL 分解后的脂肪酸也可能经过 β 氧化给肌细胞供能，可能不同的品种（系）利用脂肪酸的方式和途径可能也有所不同。

3.2 *LPL*

LPL 是脂肪沉积过程中的关键酶，它具有双重功能，一是水解乳糜微粒和极低密度脂蛋白（VLDL）中的甘油三酯，产生游离脂肪酸输送到不同的组织，二是作为配体促进脂蛋白的摄取。有些学者对 *LPL* 基因表达量与 IMF 含量的相关性进行了报道。王刚等[33]研究报道，肌肉组织中 *LPL* 基因表达量与莱芜猪 IMF 含量呈显著的正相关，与鲁莱黑猪 IMF 含量则呈极显著的正相关；Wang 等[34]对影响猪背最长肌肉品质的候选基因多态性进行研究后也证实了 *C 74t LPL* 基因显著增加了肌肉 IMF 含量、嫩度和黄度值。Zhang 等[35]利用高分辨率熔化曲线分析技术分析肉鸡 *LPL* 基因与肉品质的关系发现，与 CC 型 *LPL* 基因相比，TT 型合成的 IMF 含量较高，IMF 含量分别是 30%和 40%，并提出对影响肉品质基因的检测可能是一种发展现代育种计划的有效方法。由此说明，不同基因型的 *LPL*，其基因表达量与 IMF 含

量的相关性也不同。

4 小 结

IMF 沉积主要表现在 IMF 细胞数量的增加、IMF 细胞内脂滴和肌细胞内脂滴的沉积，而 IMF 的沉积是一个动态的过程，受到了脂肪摄取、合成和分解 3 条通路中的相关候选基因的调控，其具体调控途径仍未完全清楚，但是可以尝试通过分子手段找到调控 IMF 含量的主效基因和 DNA 分子标记，以探寻其调控的具体通路。此外，未来的研究可以将营养调控和基因组学相结合，从根本上诠释营养调控脂质代谢相关基因进而影响 IMF 沉积的具体机制。

参考文献：

[1] HOCQUETTE J F,GONDRET F,BAÉZA E,et al.Intramuscular fat content in meat-producing animals:development,genetic and nutritional control,and identification of putative markers[J].Animal,2010,4(2):303–319.

[2] GAO S Z,ZHAO S M.Physiology,affecting factors and strategies for control of pig meat intramuscular fat[J].Recent Patents on Food,Nutrition & Agriculture,2009,1(1):59–74.

[3] WATKINS P J,FRANK D,SINGH T K,et al.Sheepmeat flavor and the effect of different feeding systems:a review[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2013,61(15):3561–3579.

[4] MATEESCU R G,GARRICK D J,GARMYN A J,et al.Genetic parameters for sensory traits in longissimus muscle and their associations with tenderness,marbling score,and intramuscular fat in Angus cattle[J].Journal of Animal Science,2015,93(1):21–27.

[5] 罗嘉,蒲强,余霞,等.猪肌内脂肪沉积机理研究进展[J].猪业科学,2014(10):114–116.

[6] GAJDA A M,STORCH J.Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs):different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine[J].Prostaglandins,Leukotrienes and Essential Fatty Acids,2015,93:9–16.

[7] HE J,CHEN J C,LU L Z,et al.A novel SNP of liver-type fatty acid-binding protein gene in duck and its associations with the intramuscular fat[J].Molecular Biology Reports,2012,39(2):1073–1077.

[8] KURIAN E,KIRK W R.Prendergast F G.Affinity of fatty acid for rRat intestinal fatty acid

binding protein:further examination[J].Biochemistry,1996,35(12):3865–3874.

[9] LEE S H,CHOI Y M,CHOE J H,et al.Association between polymorphisms of the heart fatty acid binding protein gene and intramuscular fat content,fatty acid composition,and meat quality in Berkshire breed[J].Meat Science,2010,86(3):794–800.

[10] CHO K H,KIM M J,JEON G J,et al.Association of genetic variants for *FABP*3 gene with back fat thickness and intramuscular fat content in pig[J].Molecular Biology Reports,2011,38(3):2161–2166.

[11] HOCQUETTE J F,CASSAR-MALEK I,JURIE C,et al.Relationships between muscle growth potential,intramuscular fat content and different indicators of muscle fibre types in young Charolais bulls[J].Animal Science Journal,2012,83(11):750–758.

[12] GUO B,KONGSUWAN K,GREENWOOD P L,et al.A gene expression estimator of intramuscular fat percentage for use in both cattle and sheep[J].Journal of Animal Science and Biotechnology,2014,5:35.

[13] YANG Y,SONG J,FU R Q,et al.AMPK subunit expression regulates intramuscular fat content and muscle fiber type in chickens[J].Agricultural Science & Technology,2015,16(5):1006–1010.

[14] JEONG J,KWON E G,IM S K,et al.Expression of fat deposition and fat removal genes is associated with intramuscular fat content in longissimus dorsi muscle of Korean cattle steers[J].Journal of Animal Science,2012,90(6):2044–2053.

[15] DALRYMPLE B P,GUO B,ZHOU G H,et al.Using muscle gene expression to estimate triacylglyceride deposition,and relative contributions of fatty acid synthesis and fatty acid import in intramuscular fat in cattle[J].Animal Production Science,2014,54(9):1436–1442.

[16] BONNET M,FAULCONNIER Y,LEROUX C,et al.Glucose-6-phosphate dehydrogenase and leptin are related to marbling differences among Limousin and Angus or Japanese Black × Angus steers[J].Journal of Animal Science,2007,85(11):2882–2894.

[17] YANG Z Q,BAO L B,ZHAO X H,et al.Nicotinic acid supplementation in diet favored intramuscular fat deposition and lipid metabolism in finishing steers[J].Experimental Biology and Medicine,2016,241(11):1195–1201.

[18] ZHAO X H,YANG Z Q,BAO L B,et al.Daidzein enhances intramuscular fat deposition and improves meat quality in finishing steers[J].Experimental Biology and Medicine,2015,240(9):1152–1157.

[19] CHOI M S,JUNG U J,YEO J,et al.Genistein and daidzein prevent diabetes onset by elevating insulin level and altering hepatic gluconeogenic and lipogenic enzyme activities in non-obese diabetic (NOD) mice[J].Diabetes/Metabolism Research and Reviews,2008,24(1):74–81.

[20] 李洁琼,郑世学,喻子牛,等.乙酰辅酶 A 羧化酶:脂肪酸代谢的关键酶及其基因克隆研究进展[J].应用与环境生物学报,2011,17(5):753–758.

[21] DE JAGER N,HUDSON N J,REVERTER A,et al.Gene expression phenotypes for lipid metabolism and intramuscular fat in skeletal muscle of cattle[J].Journal of Animal Science,2013,91(3):1112–1128.

[22] WARD R E,WOODWARD B,OTTER N,et al.Relationship between the expression of key lipogenic enzymes,fatty acid composition,and intramuscular fat content of Limousin and Aberdeen Angus cattle[J].Livestock Science,2010,127(1):22–29.

[23] CUI H X,ZHENG M Q,LIU R R,et al.Liver dominant expression of fatty acid synthase (FAS) gene in two chicken breeds during intramuscular-fat development[J].Molecular Biology Reports,2012,39(4):3479–3484.

[24] ANTON I,KOVÁCS K,HOLLÓ G,et al.Effect of leptin,DGAT1 and TG gene polymorphisms on the intramuscular fat of Angus cattle in Hungary[J].Livestock Science,2011,135(2/3):300–303.

[25] WU X X,YANG Z P,SHI X K,et al.Association of *SCD*1 and *DGAT*1 SNPs with the intramuscular fat traits in Chinese Simmental cattle and their distribution in eight Chinese cattle breeds[J].Molecular Biology Reports,2012,39(2):1065–1071.

[26] LI T,XU D Q,ZUO B,et al.Ectopic overexpression of porcine *DGAT1* increases intramuscular fat content in mouse skeletal muscle[J].Transgenic Research,2013,22(1):187–194.

[27] AVILÉS C,HORCADA A,POLVILLO O,et al.Association study between variability in the *SCD* gene and the fatty acid profile in perirenal and intramuscular fat deposits from Spanish goat populations[J].Small Ruminant Research,2016,136:127–131.

[28] RENAVILLE B,PRANDI A,FAN B,et al.Candidate gene marker associations with fatty acid profiles in heavy pigs[J].Meat Science,2013,93(3):495–500.

[29] LI C,ALDAI N,VINSKY M,et al.Association analyses of single nucleotide polymorphisms in bovine stearoyl-CoA desaturase and fatty acid synthase genes with fatty acid composition in commercial cross-bred beef steers[J].Animal Genetics,2012,43(1):93–97.

[30] 任善茂,赵旭庭,周春宝,等.猪 *HSL* 基因多态性与胴体性状及肌肉品质的相关性分析[J].湖南农业科学,2014(13):55–57.

[31] QIAO Y,HUANG Z G,LI Q F,et al.Developmental changes of the *FAS* and *HSL* mRNA expression and their effects on the content of intramuscular fat in Kazak and *Xinjiang* sheep[J].Journal of Genetics and Genomics,2007,34(10):909–917.

[32] XU X C,WEI X,YANG Y X,et al.mRNA transcription and protein expression of PPARγ,FAS,and HSL in different parts of the carcass between fat-tailed and thin-tailed sheep[J].Electronic Journal of Biotechnology,2015,18(3):215–220.

[33] 王刚，曾勇庆，武英，等.猪肌肉组织 *LPL* 基因表达的发育性变化及其与肌内脂肪沉积关系的研究[J].畜牧兽医学报,2007,38(3):253–257.

[34] WANG W,XUE W,ZHOU X,et al.Effects of candidate genes' polymorphisms on meat quality traits in pigs[J].Acta Agriculturae Scandinavica,Section A:Animal Science,2012,62(3):120–126.

[35] ZHANG X D,LI Q H,LOU L F,et al.High-resolution melting curve analysis of the *ADSL* and *LPL* genes and their correlation with meat quality and blood parameters in chickens[J].Genetics and Molecular Research,2015,14(1):2031–2040.

Research Progress in Relevant Candidate Genes of Animal Intramuscular Fat Deposition

WANG Yiping XU Chenchen LUO Hailing*

(*State Key Laboratory of Animal Nutrition, College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing* 100193, *China*)

Abstract: Intramuscular fat (IMF) content is an important factor in the evaluation of meat quality，which plays important roles in flavor, tenderness and texture of meat sensory quality, however, the regulation of intramuscular fat deposition is mainly affected by three metabolic pathways, namely,

fat uptake, synthesis and decomposition. This paper reviewed the related candidate genes of intramuscular fat deposition, preliminarily revealing the influence mechanism of fat metabolism, so as to provide a theoretical basis for further study of the regulation of intramuscular fat deposition.

Key words： intramuscular fat; lipid metabolism; candidate gene

---

*Corresponding author, professor, E-mail: luohailing@cau.edu.cn （责任编辑　王智航）